

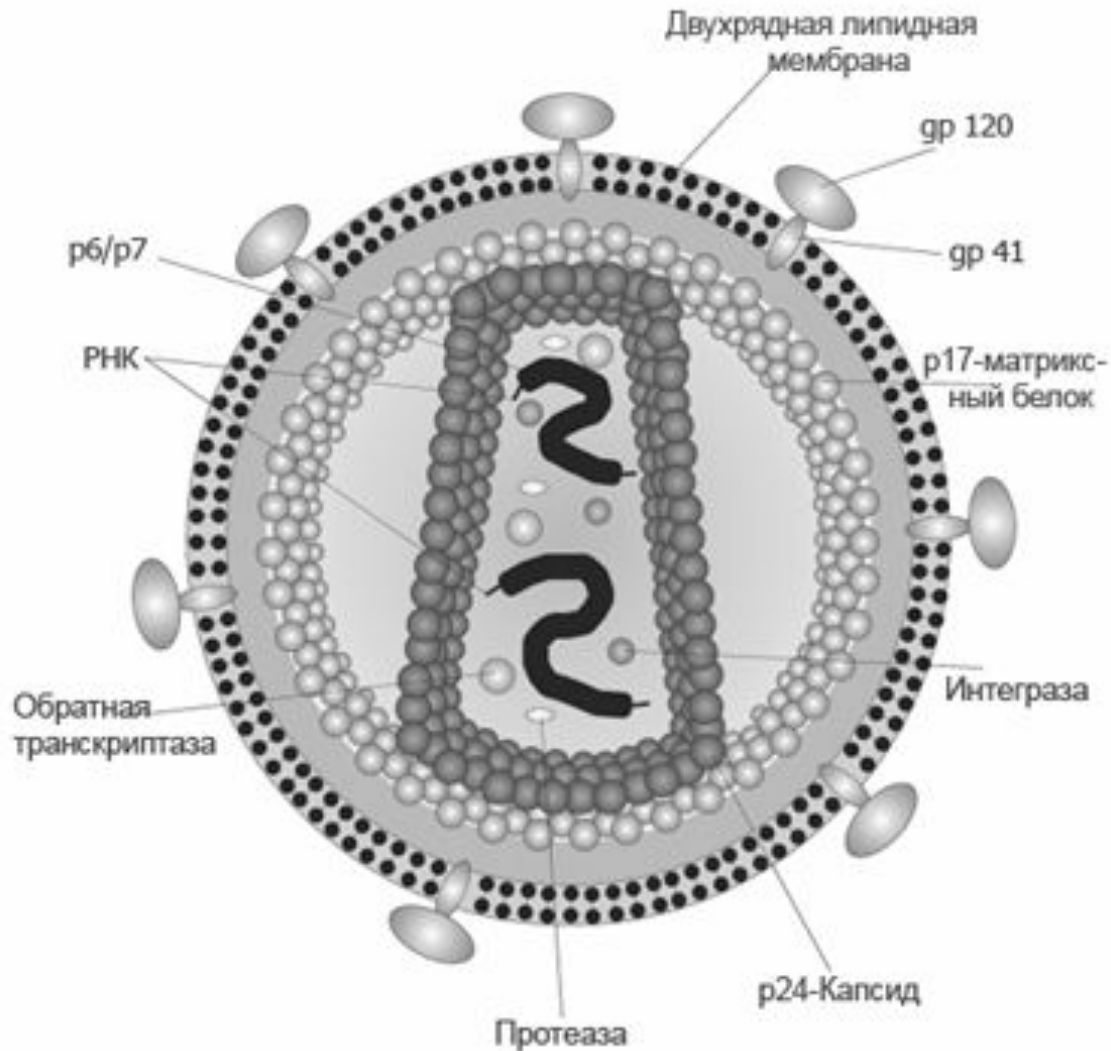
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА



Вирус (лат. *virus* — яд) —

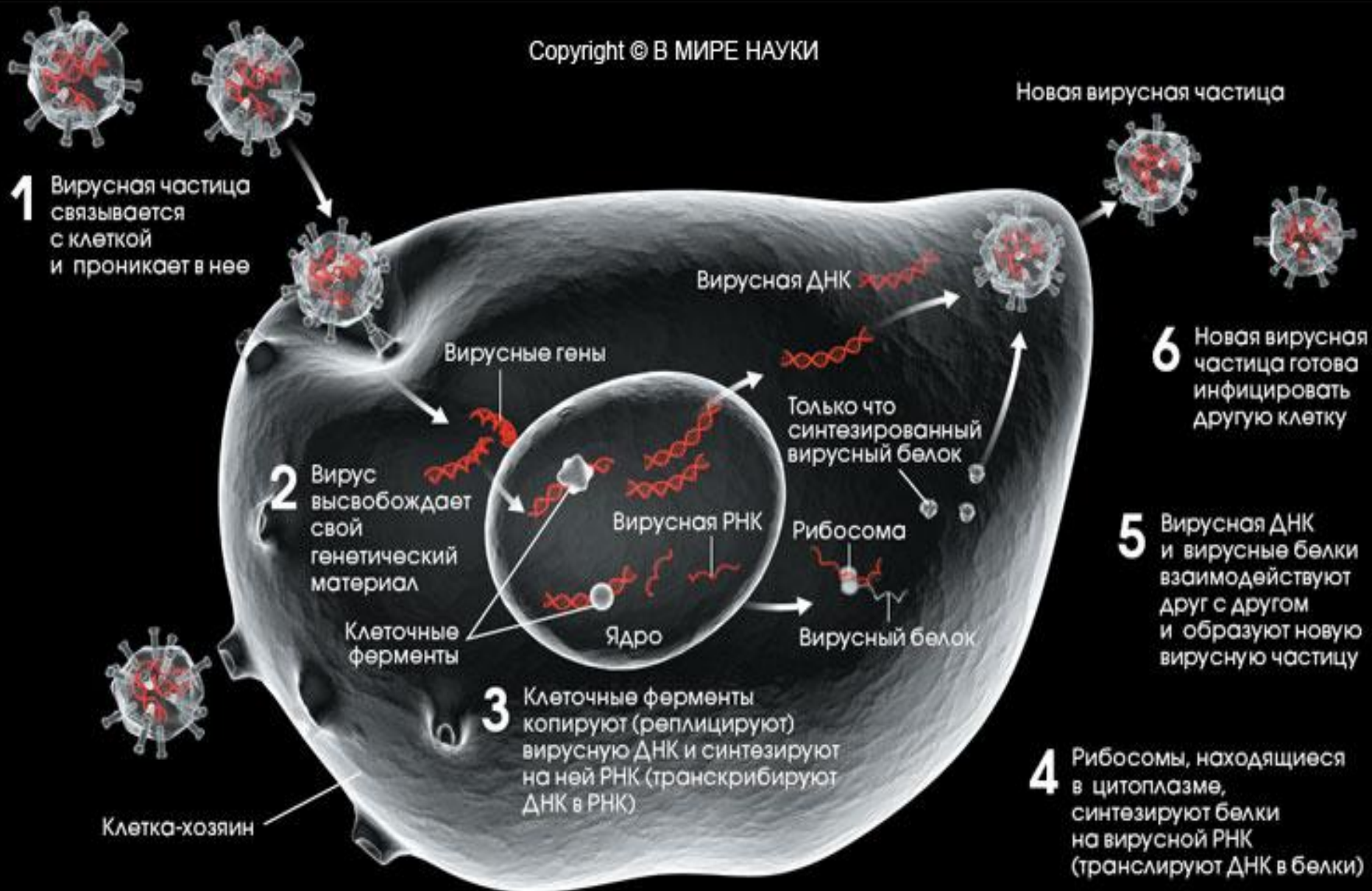
субклеточный инфекционный агент, который может воспроизводиться только внутри живых клеток организма.

Строение вируса



Проникновение вируса

1. Адсорбция- пусковой механизм, связанный со взаимодействием *специфических* рецепторов вируса и хозяина (у вируса гриппа- гемагглютинин, у вируса иммунодефицита человека- гликопротеин gp 120).
2. Проникновение- путем слияния суперкапсида с мембраной клетки или путем эндоцитоза (пиноцитоза).
3. Освобождение нуклеиновых кислот- “раздевание” нуклеокапсида и активация нуклеиновой кислоты.
4. Синтез нуклеиновых кислот и вирусных белков, т.е. подчинение систем клетки хозяина и их работа на воспроизводство вируса.
5. Сборка вирионов- ассоциация реплицированных копий вирусной нуклеиновой кислоты с капсидным белком.
6. Выход вирусных частиц из клетки, приобретения суперкапсида оболочечными вирусами.



1 Вирусная частица связывается с клеткой и проникает в нее

2 Вирус высвобождает свой генетический материал

3 Клеточные ферменты копируют (реплицируют) вирусную ДНК и синтезируют на ней РНК (транскрибируют ДНК в РНК)

4 Рибосомы, находящиеся в цитоплазме, синтезируют белки на вирусной РНК (транслируют ДНК в белки)

5 Вирусная ДНК и вирусные белки взаимодействуют друг с другом и образуют новую вирусную частицу

6 Новая вирусная частица готова инфицировать другую клетку

Новая вирусная частица

Клетка-хозяин

Вирусные гены

Вирусная ДНК

Вирусная РНК

Ядро

Рибосома

Вирусный белок

Только что синтезированный вирусный белок

Классификация противовирусных препаратов

1. В зависимости от воздействия препарата на различных стадиях проникновения.

-ингибиторы вирусной нейраминидазы:

- .Осельтамивир
- .Занамивир
- .Гипорамин

-разные средства:

- .Арбидол
- .Интерферон А
- .Оксолин
- .Метисазон
- .Кагоцел
- .Грипферон

2. Средства для лечения ВИЧ-инфекций

-ингибиторы обратной транскриптазы

.Нуклеозиды:

.Диданозин

.Зидавудин

.Абакавир

.Ненуклеозиды:

.Невирапин

. -ингибиторы ВИЧ-протеаз

.Индинавир

.Саквинавир

.

3. Средства с расширенным спектром активности

.Рибавирин

.Ламивудин

.Интерфероны (Роферон А, Виферон)

Механизмы действия противовирусных средств определяются этапами развития вирусной инфекции.

1) На стадии заражения вирус адсорбируется на клеточной мембране и проникает в клетку. В этот период применяются препараты, нарушающие этот процесс: растворимые ложные рецепторы, антитела к мембранным рецепторам, ингибиторы слияния вируса с клеточной мембраной.

2) На стадии пенетрации вируса, когда происходит депротенинизация вириона и «раздевание» нуклеопротеида, эффективны блокаторы ионных каналов и стабилизаторы капсида.

3) На следующем этапе начинается внутриклеточный синтез вирусных компонентов. На этом этапе эффективны ингибиторы вирусных ДНК-полимераз, РНК-полимераз, обратной транскриптазы, геликазы, праймазы, интегразы. На трансляцию вирусных белков действуют интерфероны, антисмысловые олигонуклеотиды, рибозимы и ингибиторы регуляторных белков, которые активно воздействует на сборку вируса.

4) Заключительный этап репликационного цикла включает выход дочерних вирионов из клетки и гибель инфицированной клетки-хозяина. На этом этапе эффективны ингибиторы нейраминидазы, противовирусные антитела и цитотоксические лимфоциты.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

СЛИЯНИЕ

ФИКСАЦИЯ

Маравирик

ПРОНИКНОВЕНИЕ

Энфувиртид

АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

ОБРАТНАЯ ТРАНСКРИПТАЗА

*НИОТы

Абакавир (ABC)
 Диданозин (ddI)
 Эмтрицитабин (FTC)
 Ламивудин (ЗТС)
 Ставудин (d4T)
 Тенофовир (ТДФ)
 Зидовудин (ZDV, AZT)

**ННИОТы

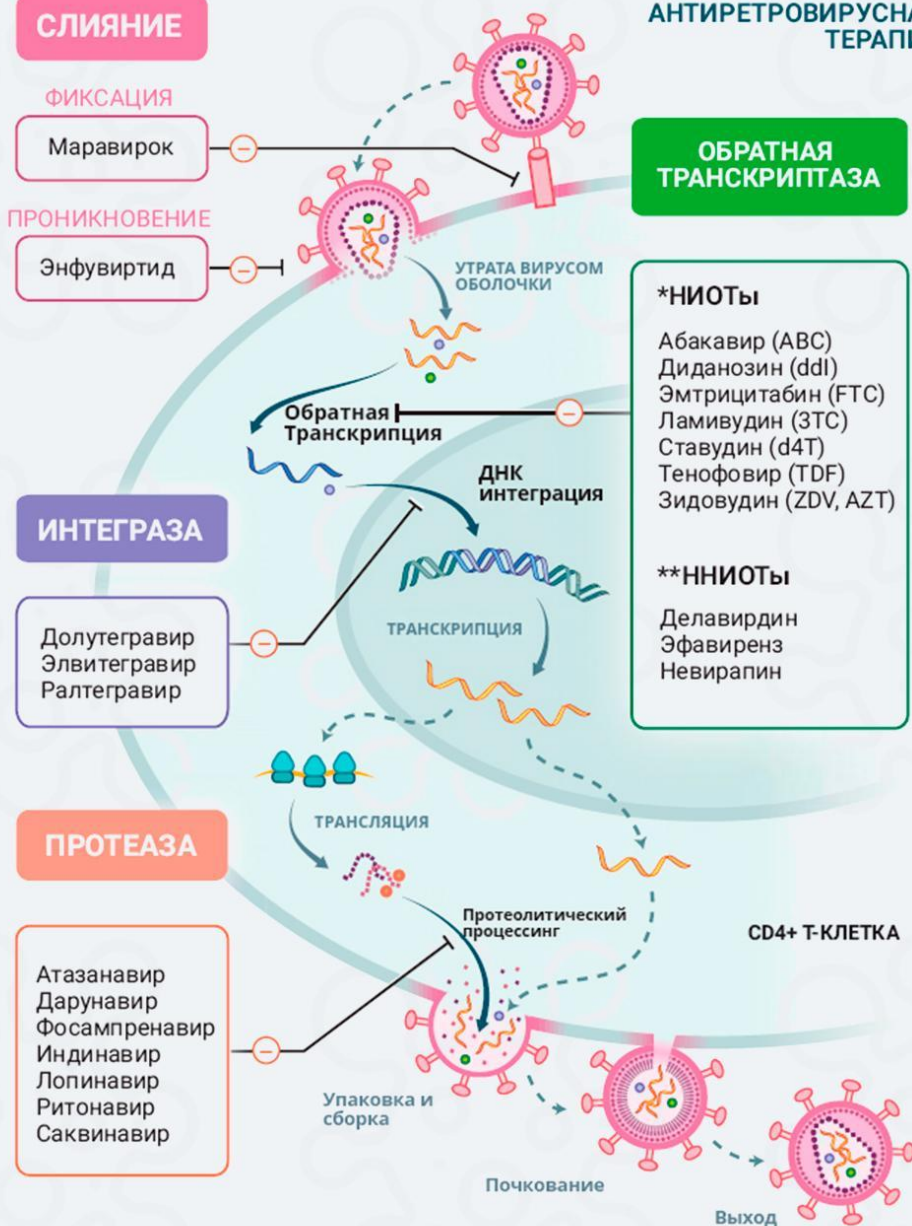
Делавирдин
 Эфавиренз
 Невирапин

ИНТЕГРАЗА

Долутегравир
 Элвитегравир
 Ралтегравир

ПРОТЕАЗА

Атазанавир
 Дарунавир
 Фосампренавир
 Индинавир
 Лопинавир
 Ритонавир
 Саквинавир



ОСТАЛЬНАЯ ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

СИНТЕЗ БЕЛКА

Интерферон - α
 (HВV, HCV)

УТРАТА ВИРУСОМ ОБОЛОЧКИ

Амантадин
 Римантадин

Не используются в лечении гриппа благодаря ↑ резистентности

СИНТЕЗ НУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Аналоги гуанозина
 Ацикловир (HSV, VZV)
 Ганцикловир (CMV)

Ингибиторы ДНК-полимеразы

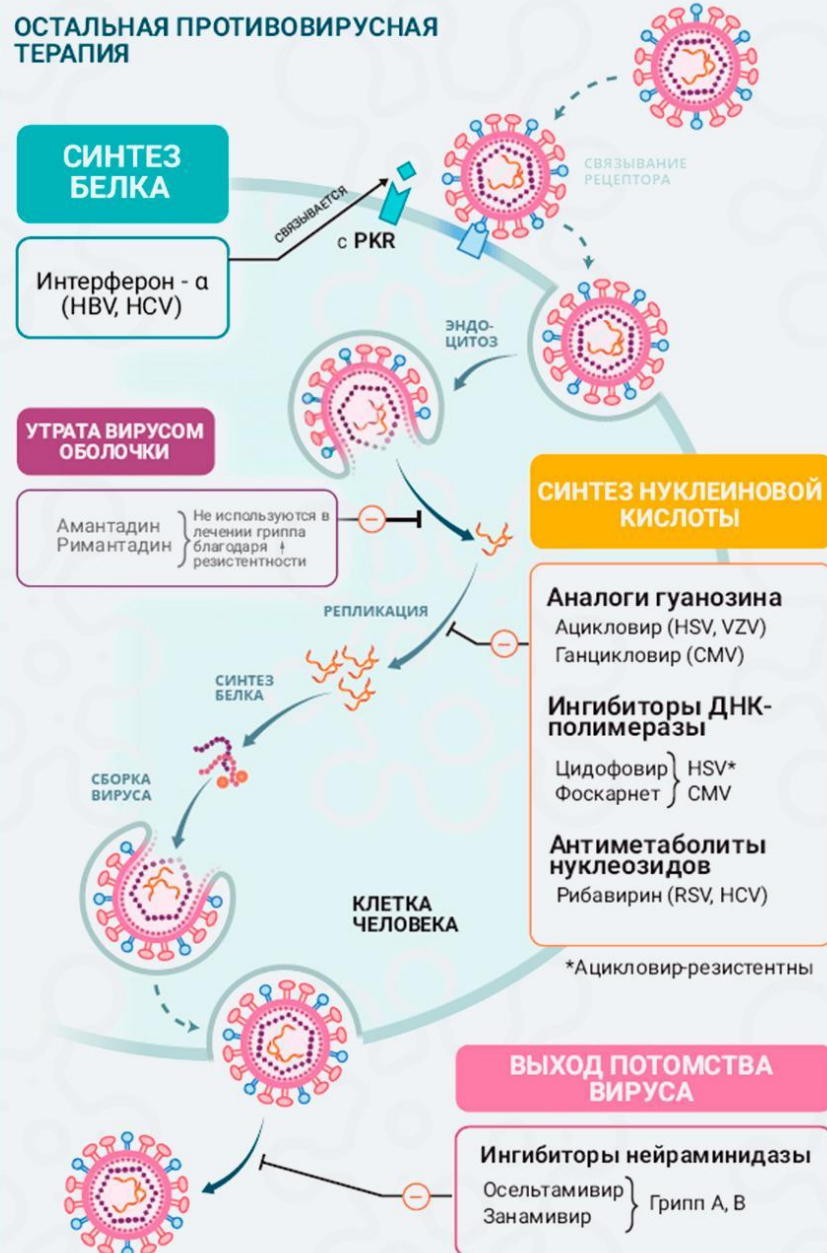
Цидофовир } HSV*
 Фоскарнет } CMV

Антиметаболиты нуклеозидов
 Рибавирин (RSV, HCV)

*Ацикловир-резистентны

ВЫХОД ПОТОМСТВА ВИРУСА

Ингибиторы нейраминидазы
 Осельтамивир } Грипп А, В
 Занамивир }



*Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
 **Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Таблица 1. Основные возбудители ОРВИ у человека

Вирусы	Типы, подтипы, антигенные варианты	Клинические проявления
<p>Семейство ортомиксовирусы: — вирусы гриппа человека</p>	<p>A(H1N1, H3N2), B, C</p>	<p>Грипп</p>
<p>Семейство парамиксовирусы: — вирусы парагриппа — респираторно-синцитиальный вирус</p>	<p>1-4 1-3</p>	<p>Ларингиты, фарингиты, бронхиты, ларинготрахеобронхит (ложный круп) у детей Заболевания нижних дыхательных путей у новорожденных и детей раннего возраста</p>
<p>Семейство коронавирусы: — респираторные коронавирусы</p>	<p>1-4</p>	<p>Поражения верхних дыхательных путей с сильным насморком</p>
<p>Семейство пикорнавирусы: — риновирусы — вирусы Коксаки — вирусы ECHO</p>	<p>1-113 B1-6 8-13, 16, 21</p>	<p>Риниты, синуситы, бронхиты, бронхиолиты Поражения верхних дыхательных путей, эпидемическая плевродиния ОРЗ, пневмонии</p>
<p>Семейство реовирусы: — ортореовирусы</p>	<p>1-3</p>	<p>ОРЗ</p>
<p>Семейство аденовирусы: — аденовирусы человека</p>	<p>1-7, 14, 21</p>	<p>ОРЗ, поражения нижних отделов дыхательных путей, фарингоконъюнктивиты</p>





Вирус герпеса

.Гéрпес (ἕρπης — ползучая, распространяющаяся кожная болезнь) — вирусное заболевание с характерным высыпанием сгруппированных пузырьков на коже и слизистых оболочках.

Препараты

- .Ацикловир
- .Валацикловир
- .Пенцикловир
- .Фамцикловир
- .Ганцикловир
- .Индоксуридин
- .Алпизарин
- .Глицирризиновая кислота
- .Гипорамин

Ацикловир , Валацикловир, Пенцикловир, Фамцикловир, Ганцикловир

Являются синтетическим аналогом пуриновых нуклеозидов. После поступления в инфицированные клетки, содержащие вирусную тимидинкиназу фосфорилируются и превращается в монофосфат, который под влиянием клеточной гуанилаткиназы преобразуется в дифосфат, и затем под действием нескольких клеточных ферментов — в трифосфат. Трифосфат взаимодействует с вирусной ДНК-полимеразой, включается в цепочку вирусной ДНК, вызывает обрыв цепи и блокирует дальнейшую репликацию вирусной ДНК без повреждения клеток хозяина.

Показания

Для системного применения: первичные и рецидивирующие инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванные вирусом простого герпеса (типа 1 и 2), включая генитальный герпес, герпетические поражения у больных иммунодефицитом (лечение и профилактика); опоясывающий лишай, ветряная оспа.

Для наружного применения: простой герпес кожи и слизистых оболочек, генитальный герпес (первичный и рецидивирующий); локализованный опоясывающий лишай (вспомогательное лечение).

Для местного применения в офтальмологии: герпетический кератит.



Индоксуридин

Фосфорилируется внутри клеток, образуя трифосфатное производное, которое включается в вирусную ДНК и ДНК человека, вследствие этого происходит нарушение транскрипции и образование дефектных вирусных белков.

Показания

• Кератит и кератоконъюнктивит, вызванные Herpes simplex; поверхностный вирусный кератит (в т.ч. древовидный кератит, включая рецидивирующий).

Вич-инфекция

ВИЧ-инфекция

Неизлечимая инфекционная болезнь. Она относится к группе медленных вирусных инфекций с многолетним течением, поражающим иммунную систему.

То есть, вирус, попав в организм здорового человека от больного, долгие годы может никак себя не проявлять.

Однако постепенно ВИЧ разрушает клетки иммунной системы, которая призвана защищать организм человека от всевозможных инфекций и негативных воздействий.

Поэтому со временем иммунитет «задает свои позиции».

Ингибиторы обратной транскриптазы

Нуклеозиды

- 1.Зидавудин
- 2.Диданозин
- 3.Абакавир

Ненуклеозиды

Невирапин

Механизм действия

После проникновения в клетку последовательно метаболизируются до трифосфата, который конкурирует с природным субстратом тимидинтрифосфатом за встраивание в цепи вирусной РНК-зависимой ДНК-полимеразы (обратная транскриптаза), подавляя тем самым репликацию и рост вирусной ДНК. Способность ингибировать обратную транскриптазу ВИЧ в 100-300 раз выше, чем способность подавлять ДНК-полимеразу человека.

Показания

- Лечение СПИД с выраженными клиническими проявлениями инфекций
- ВИЧ-инфекция (у взрослых и детей старше 3 мес):
первичные проявления при снижении содержания CD4 лимфоцитов ниже 400-500/мкл, стадия инкубации (стадия 1), стадия вторичных заболеваний стадия острой инфекции ,дети без симптомов болезни, имеющие значительное снижение иммунного статуса.
- Профилактика профессионального заражения лиц, получивших уколы и порезы при работе с загрязненным ВИЧ материалом, и трансплацентарного ВИЧ-инфицирования плода.

Невирапим

Противовирусное средство. Является ненуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ-1.

Непосредственно соединяется с обратной транскриптазой и блокирует активность РНК-зависимой и ДНК-зависимой полимеразы, вызывая разрушение каталитического участка фермента.

По механизму действия невирапин не конкурирует с матричными или нуклеозидными трифосфатами, не ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-2 и ДНК-полимеразу (α , β , γ или δ) человека.

В комбинации с зидовудином/диданозином уменьшает количество вирусов в сыворотке и увеличивает количество CD4⁺ клеток.

Показания

Лечение взрослых и детей, инфицированных ВИЧ-1 (в комбинации по крайней мере с 2 антиретровирусными препаратами).

Профилактика передачи инфекции, вызванной ВИЧ-1, от матери к новорожденному (у женщин, не получавших антиретровирусного лечения во время родов).

Ингибиторы ВИЧ-протеаз

Индинавир

Саквинавир

Механизм действия

Противовирусные препараты - ингибиторы протеазы ВИЧ. В отличие от нуклеозидных аналогов действуют непосредственно на фермент-мишень вируса и не нуждаются в метаболической активации. Активны в наномолярных концентрациях, имеют высокий противовирусный терапевтический индекс (свыше 1000). Оказывают добавочное синергидное действие на ВИЧ-1 в двойных и тройных комбинациях с различными ингибиторами обратной транскриптазы (включая зидовудин, залцитабин, диданозин), без усиления цитотоксичности.

Показания

СПИД: в составе комбинированной терапии залцитабином и/или зидовудином для лечения взрослых больных, на выраженной стадии ВИЧ-инфекции с числом CD4-клеток не более 300/мкл; монотерапия больных с непереносимостью аналогов нуклеозидов.

Противопоказания

Гиперчувствительность, одновременный прием терфенадина, астемизола, цизаприда, печеночная недостаточность. Гиперчувствительность, одновременный прием терфенадина, астемизола, цизаприда, печеночная недостаточность.

Побочные действия

- *Со стороны пищеварительной системы:* язвенные поражения слизистой оболочки полости рта, тошнота, чувство дискомфорта и боли в животе, желтуха, увеличение активности трансаминаз в плазме крови.
- *Со стороны ЦНС и периферической нервной системы:* головная боль, головокружение, астения, ощущение онемения конечностей, невропатия, судорожные припадки.
- *Аллергические реакции:* зуд, кожная сыпь, синдром Стивенса-Джонсона.
- *Прочие:* боли в мышцах и костях, фарингит, гемолитическая анемия, тромбоз вен.
- При применении в комбинации с ингибиторами обратной транскриптазы - зидовудином, зальцитабином - количество побочных эффектов возрастает.



